

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **62-120315**

(43)Date of publication of application : **01.06.1987**

(51)Int.Cl.

A61K 9/22

(21)Application number : **60-260868**

(71)Applicant : **SHIN ETSU CHEM CO LTD**

(22)Date of filing : **20.11.1985**

(72)Inventor : **CHIBA TORU
SEKIKAWA FUJIO
KOKUBO HIROYASU
ARAUME KIYOSHI**

(54) PRODUCTION OF SUSTAINED RELEASE TABLET

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain sustained release tablets showing elution characteristics close to zero order free from elution retardation, obtained by press molding a composition comprising a water-soluble high polymer capable of forming hydrogel, an enteric coating base and a drug as main components.

CONSTITUTION: A composition comprising a water-soluble high polymer capable of forming hydrogel, preferably hydroxypropylmethyl cellulose, an enteric coating base, preferably hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate and a drug as main components is press molded to give sustained release tablets. The composition ratio of the water-soluble high polymer and the enteric coating base is 90:10W50:50. When the tables are brought into contact with water, a hard gel layer is formed on the surface of the tablets, the drug is gradually eluted through the gel layer, so there is no elution retardation and elution characteristics almost close to zero order is shown. Improvement in bioavailability is also expected.

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-120315

⑤Int.Cl.⁴
A 61 K 9/22識別記号 庁内整理番号
6742-4C

④公開 昭和62年(1987)6月1日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭発明の名称 徐放性錠剤の製造方法

⑰特 願 昭60-260868

⑱出 願 昭60(1985)11月20日

⑲発 明 者 千 葉 徹 新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の1 信越化学工業株式会社合成技術研究所内
⑲発 明 者 関 川 富 士 夫 新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の1 信越化学工業株式会社合成技術研究所内
⑲発 明 者 小 久 保 宏 恭 新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の1 信越化学工業株式会社合成技術研究所内
⑲発 明 者 荒 梅 清 東京都千代田区大手町2丁目6番1号 信越化学工業株式会社本社内
⑲出 願 人 信越化学工業株式会社 東京都千代田区大手町2丁目6番1号
⑲代 理 人 弁理士 山本 亮一

明 細 書

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は徐放性錠剤の改良された製造方法に関する。従来経口投与型の徐放性製剤としては、薬物自体を加工したものを除き、薬物の放出制御には、半透膜を利用する浸透圧によるものとマトリックス中の薬物の拡散によるものとに大別されるが、本発明は、後者に分類される。すなわち、水溶性高分子が水と接触したとき形成される高分子ゲル中を薬物が拡散溶出することにより、徐放化が達成されているタイプのものである。

(従来技術と問題点)

このようなタイプの薬物の放出制御については、すでに各種の特許が存在する。例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースを用いるものとして米国特許第3,065,143号、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの水分およびエチルセルロースの添加による放出制御として米国特許第3,870,790号、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの変性によるものとして

1. 発明の名称

徐放性錠剤の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. ヒドロゲル形成能のある水溶性高分子と腸溶性コーティング基材および薬物を主体とする組成物を、圧縮成型することを特徴とする徐放性錠剤の製造方法。
2. 前記水溶性高分子と腸溶性コーティング基材との比を90:10~50:50とする特許請求の範囲第1項記載の徐放性錠剤の製造方法。
3. 水溶性高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシエチルメチルセルロースである特許請求範囲第1項記載の徐放性錠剤の製造方法。
4. 腸溶性コーティング基材がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートである特許請求範囲第1項記載の徐放性錠剤の製造方法。

米国特許第4,226,849号、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの粘度による放出制御として米国特許第4,369,172号、米国特許第4,389,393号がある。

徐放性製剤は本来血中または作用部位における薬物濃度を長時間治療濃度範囲に維持し、薬効発現時間を延長させることが目的であるため、製剤からの薬物放出は0次速度、すなわち一定速度であることが好ましい。

従来の方法により得られる錠剤は長時間にわたって薬物を放出させるという観点からは、満足できるものであるが、0次速度の放出に関しては必ずしも、満足するものではない。何故ならこの型の徐放性製剤は放出が進むにつれ、有効放出面積の減少を伴う結果、放出速度は徐々に遅延するという問題がある。

一般に、これらの放出動態は放出量と放出開始後の時間の平方根が比例関係にある。したがって初期の放出速度を適切な範囲に調節すると後期の放出速度が小さくなり目的とする時間内に薬物が

剤の製造方法を提供するものである。

本発明における薬物は消化管より吸収されるか、口腔粘膜、鼻腔粘膜、腔腔粘膜より吸収されるものであれば特に限定されない。

代表的な有効薬物としては、インドメタシン、ジクロフェナック、イブプロフェン、フェニルブタゾン、オキシフェブタゾン、メピリゾール、アスピリン、エテンザミド、アミノピリン、フェナセチン等の消炎、鎮痛薬、イソニアジド、塩酸エタンブトール、抗生物質等の抗結核薬、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、ニフェジピン等の冠血管拡張薬、塩酸ヒドララジン、メチルドーパ、フロセミド、スピノラクトン、塩酸グアネチジン、レセルピン等の抗高血圧薬、塩酸クロルプロマジン、ハロペリドール、ペルフェナジン、ジアゼパム等の向精神薬、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン薬、硝酸チアミン、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド等のビタミン類、アロプリノール、コルヒチン、プロベネジド等の痛風薬、アモバルビ

完全に溶出せず、残りは消化器管内を通過してしまうおそれがある。

一方目的とする時間内に100%溶出を完了させようとする初期の放出速度が速すぎ、血中または作用部位での薬物濃度が上昇し、その結果副作用の発現が増加したり、溶出後期に血中または作用部位での薬物濃度が低下し、治療効果が減少することが考えられる。

本発明者らはpHに依存して溶解または崩壊する特性をもった腸溶性コーティング基材に着目し、体温付近の温度で水と接触すると水を吸収、膨潤してゲル化層を形成する、いわゆるヒドロゲル形成能のある水溶性高分子に腸溶性コーティング基材を添加すれば放出特性が容易に制御でき溶出遅延が防止されることを見出し本発明を完成することができた。

(発明の構成)

本発明は薬物とヒドロゲル形成能のある水溶性高分子と腸溶性コーティング基材を主体とする組成物を圧縮成型とすることを特徴とする徐放性錠

タール、ブロムワレリル尿素、抱水クロラル等の催眠鎮静薬、フルオロウラシル、シクロホスファミド、チオテパ等の抗悪性腫瘍薬、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン類等の抗うつ血薬、アセトヘキサミド、インシュリン、トルブタミド等の糖尿病薬、ヒドロクロロチアジド、トリウムテレン等の利尿薬、アミノフィリン、テオフィリン等の気管支拡張薬、リン酸コデイン、ノスカピン、デキストロメトर्फアン等の鎮咳薬、硫酸キニジン、ジキトキシン、プロカインアミド等の抗不整脈薬、アミノ安息香酸エチル、リドカイン、塩酸ジブカイン等の表面麻酔薬、フェニトイン、エトスクシミド、プリミドン等の抗てんかん薬、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、トリウムシノロン、ベメタゾン等の合成副腎皮質ステロイド類があげられる。

また、剤型はその組成が均一であるならば錠剤以外に顆粒剤または顆粒剤を充てんしたカプセル剤とすることができる。

ヒドロゲル形成能のある水溶性高分子としては

ゲル形成能の高いセルロース系高分子が適当で、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、メチルセルロース (MC)、ヒドロキシエチルメチルセルロース (HEMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、カルボキシメチルセルロース (CMC) 又はその塩および部分架橋物があり、特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが適している。その他の天然水溶性高分子としては、プルラン、アルギン酸ソーダ等があげられる。これらはいずれも水溶性であるが、溶解する以前に水に接すると膨潤し、粘性の高いゲルを形成する。従って、薬物はこのゲル中を拡散したのち放出されることになる。

腸溶性コーティング基材としては、たとえばセルロースアセテートフタレート (CAF)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、カルボキシメチルエチルセルロース (CMEC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMAS) などのセルロース系高分子があり、合成高分子として

ズのものが用いられ、主薬の含量、水に対する溶解性、徐放性時間などから適するグレードが選ばれる。

その他の添加剤としては、必要に応じた量の賦形剤、縮合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色料、着色剤、保存剤、界面活性剤等を加えることができる。

錠剤の製法としては、たとえば薬物と水溶性高分子と腸溶性コーティング基材に賦形剤、滑沢剤を加えて混合し打錠するいわゆる直接打錠法によるか、または薬物と水溶性高分子を主体としてこれに水を加えて、練合し製粒するなどの湿式造粒法により打錠末を調整し、これに残りの錠剤成分を加えて混合し、打錠する方法が採用できる。この際、水溶性高分子と腸溶性コーティング基材の組成比は、90:10~50:50の範囲内で用いられ、腸溶性コーティング基材がこれより少ない場合は、その効果は十分に現われず、また多い場合は良好なゲル層の形成が困難となる。さらに、水溶性高分子と腸溶性コーティング基材を含

はメタアクリル酸、アクリル酸エチル共重合体などのアクリル系共重合体をあげることができる。また、これらの高分子は解離基として含むカルボン酸残基の組成により、pH溶解または崩壊特性が異なるがこれらの品種は適当に選ぶことができる。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートは、高分子として可塑性が高く、またセルロース系であるために相手側に水溶性高分子としてヒドロキシプロピルメチルセルロースを選択した場合、親和性が高く得られた錠剤の硬度が高くなり、またゲル層の溶解速度を高度に制御できる。

また、これら高分子の粒度は日本薬局方48号ふるいを通過するものが90%以上さらに好ましくは、その上100号ふるいを通過するものが50%以上のものが用いられる。

本発明における水溶性高分子の粘度は、セルロースエーテルとしてたとえば、20℃における2重量%水溶液の粘度が3~100,000センチポイズ好ましくは15~10,000センチポイ

めた量と残りの錠剤組成との比は主薬の含量及びその溶解性とゲル層での拡散速度により決まるが、好ましくは15:85~99:1の範囲にある。

(発明の効果)

本発明の方法による錠剤は、錠剤が水と接触したとき錠剤表面に軟いゲル層が形成され、薬物はそのゲル層を通して徐々に溶出することになるため、溶出の遅延はなく、ほとんど0次に近い溶出特性を示し、生体内 (in vivo) 試験を行なうと、対照よりも良い持続効果が得られる。これは配合された腸溶性基材がpHの低い領域では、特に作用しないで、溶出後期の腸内のpHの高い領域で崩壊剤的機能を持つためであり、それによって溶出速度が大幅に改善されるので生物学的利用率 (バイオアベイラビリティ) の向上が期待される。

実施例1

気管支拡張薬、テオフィリンを、表-1に示す錠剤組成とし、10mm型を用い打錠圧100Kg/cm²で打錠した。

表-1

	比較 A	比較 B	本発明 C
テオフィリン	190 mg	190mg	190mg
水溶性高分子	HPMC(60SH-50) 80mg	HPMC(60SH-400) 80mg	HPMC(60SH-400) 80 mg
腸溶性コーティング基材	-	-	HPMCAS 20mg
タルク	1.5mg	1.5mg	1.5mg
ステアリン酸 マグネシウム	1.5mg	1.5mg	1.5mg
合 計	273 mg	273 mg	273 mg

なお、上記HPMC(60SH-50)、HPMC(60SH-400)、HPMCASはいずれも信越化学工業(株)製であり、それらの粒度はそれぞれ100号ふるい通過率で98.5%、97.0%、98.3%、200号ふるいで73.6%、78.3%、86.5%であった。

得られた錠剤は、モンサント錠剤硬度計にて硬度を測定し、日本薬局方(10局)規定の溶出試験液を用いパドル法(パドル回転数100rpm)に

て、腸溶性製剤の崩壊試験法に準じて溶出試験を実施した。硬度はいずれも20Kg以上であり十分な強度を示した。この場合得られた錠剤、各1錠について日本薬局方第1液900mlを、溶出液として2時間溶出試験し、その後ただちに溶出液を日本薬局方第2液900mlに交換して溶出試験を継続した。

溶出試験結果は第1図に示すとおりであり、比較例Aと本発明Cでは8時間の溶出率は同等であるが初期の2時間の溶出率はそれぞれ39%と21%であり、初期の溶出を抑えた場合にも速やかな溶出が認められた。また溶出曲線は、本発明の組成では、時間と溶出率の関係がほぼ直線的で0次に近い溶出特性を示したのに対し、比較例では、初期の溶出速度は速いが時間と共に遅くなる傾向がみられた。また本発明の組成から腸溶性コーティング基材を除いた処方では本発明のCに比べ著しく、溶出速度が遅くまた、その速度は徐々に減少した。

実施例2

薬物として、マレイン酸クロルフェニラミンを用い表-2に示す錠剤組成で実施例1に従い打錠した。

硬度は、いずれも20Kg以上であった。

表-2

	比較例 D	比較例 E	本発明 F	本発明 G	本発明 H
マレイン酸クロルフェニラミン	20mg	20mg	20mg	20mg	20mg
水溶性高分子	HPMC(60SH-15) 380mg	HPMC(60SH-50) 300mg	HPMC(60SH-15) 300mg	HPMC(60SH-50) 300mg	HPMC(60SH-400) 260mg
腸溶性コーティング基材	-	-	HPMCAS 80mg	HPMCAS 80mg	HPMCAS 80mg
乳糖	-	80mg	-	-	60mg
タルク	2mg	2mg	2mg	2mg	2mg
ステアリン酸 マグネシウム	2mg	2mg	2mg	2mg	2mg
合 計	404mg	404mg	404mg	404mg	404mg

表-3

	比較例 I	本発明 J
サリチルアミド	500mg	500mg
水溶性高分子	HPMC(60SH-4000) 150mg HPC(HPC-MF) 50mg	HPMC(60SH-4000) 150mg -
腸溶性コーティング基材	-	HPMCAS 50mg
エアロジル	5mg	5mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg	3mg
合計	708mg	708mg

実施例1に従い、錠剤各1錠を用い溶出液としてそれぞれ第1液500mlと第2液500mlを用い2時間で液交換を行なった。

溶出試験の結果は第2図に示すとおりであり、比較例Dと本発明F、比較例Eと本発明G、Hではそれぞれ、溶出の遅延防止効果が現われている。また本発明HではHPMCの高粘度品種との組み合わせで、初期の溶出も抑制されより0次に近い溶出特性が得られている。

実施例3

薬物として、サリチルアミドを用い表-3に示す錠剤組成で実施例1に従い打錠した。

得られた錠剤を人体に投与し、生体内試験を行なった。吸収放出の指標となるサリチルアミドの尿中排泄物について1時間ごとに尿試料を採取分析した。その結果を第3図に示した。

この実験結果はサリチルアミドが特定吸収部位をもたず、吸収から排泄までの時間が短いために、比較例Iおよび本発明Jの消火管内でのサリ

チルアミド放出状態を良く現わし、Iでは徐々に放出速度が低下しているが、Jではおおよそ一定速度で放出されていることを明らかに示している。

実施例4

薬物としてα-メチルドパを用い、表-4に示す錠剤組成で実施例1に従い打錠した。

表-4

	比較例 K	比較例 L	本発明 M
α-メチルドパ	400mg	400mg	400mg
水溶性高分子	HPMC(80SH-50) 100mg	HPMC(80SH-400) 80mg	HPMC(80SH-400) 80mg
腸溶性コーティング基材	-	-	HPMCAS 20mg
タルク	3mg	3mg	3mg
ステアリン酸マグネシウム	7mg	7mg	7mg
合計	510mg	510mg	510mg

これら組成を湿式で造粒し、打錠に適当な粒度に調粒し、残りの錠剤組成を加えて混合し、8

mm、6Rの臼と杵を用いてロータリー式の打錠機で、打錠圧1.5トンにて打錠した。

得られた錠剤は、いずれも硬度20Kg以上で、十分な強度を有していた。

溶出試験結果を第4図に示した。比較例Kと本発明Mでは、8時間の溶出率は同一であるが、初期の2時間の溶出率はそれぞれ28%と14%であり、本発明の効果が十分に現われれば0次に近い溶出特性を示した。

4. 図面の簡単な説明

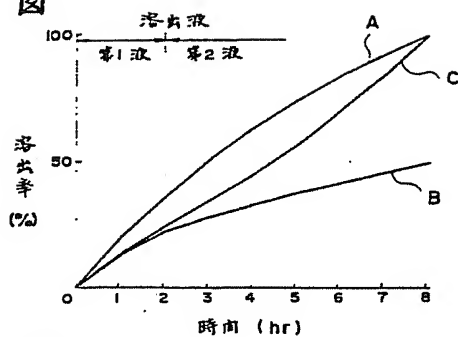
第1～第4図は薬物の溶出試験結果を時間と溶出率で示す曲線図である。

特許出願人 信越化学工業株式会社

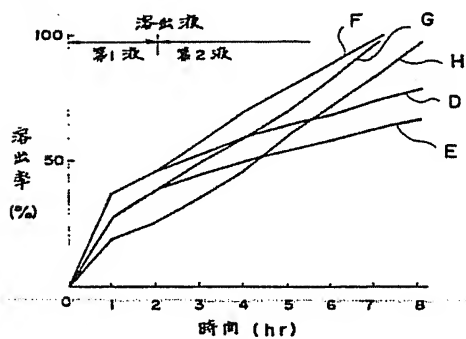
代理人・弁理士 山本 亮



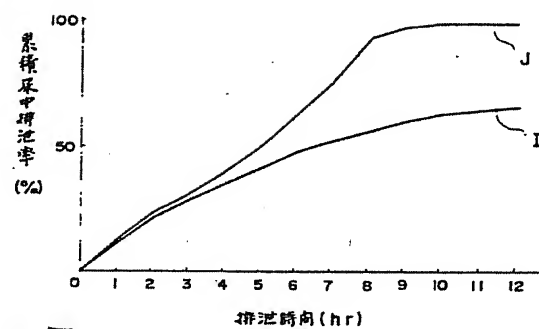
第 1 図



第 2 図



第 3 図



第 4 図

